

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61 413

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 11.V.1967 (P 120 502)

Pierwszeństwo: 13.V.1966 dla zastrz.
1, 3, 5 i 6
04.VIII.1966 dla zastrz. 4
Wielka
Brytania

Opublikowano: 20.I.1971

Kl. 12 p, 1/10

MKP C 07 d, 33/18

UKD

Współtwórcy wynalazku: Michael Davis, Edgar William Parnell, Brian
William Sharp, Dennis Warburton

Właściciel patentu: May and Baker Limited, Dagenham (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych chinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym, zawierający 7—11 atomów węgla, R₁ oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1—4 atomów węgla, a R₂ oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1—3 atomów węgla.

Związki o wzorze 1 oraz ich sole zapobiegają kokcydiozie u kurcząt. Choroba ta, przynosząca duże straty w hodowlach drobiu, jest powodowana przez pasożytujące pierwotniaki z rodzaju Eimeria, a zwłaszcza E.tenella, E.acervulina, E.necatrix, E.brunetti i E.maxima.

W wyniku badań stwierdzono, że związki o wzorze 1 i ich sole, podawane kurczętom w pożywieniu lub w wodzie do picia w dawkach 0,0001—0,05%, a zwłaszcza 0,001—0,004% w stosunku wagowym, hamują rozwój wielu pierwotniaków rodzaju Eimeria i zapobiegają kokcydiozie zarówno jelitowej, jak i żołądkowej. W dawkach stosowanych w profilaktyce związki o wzorze 1 nie są toksyczne i nie wywierają niepożądanego wpływu na zdrowie kurcząt.

Najkorzystniejsze właściwości wykazują związki o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik n-oktylowy, n-nonylowy lub n-decylowy, R₁ oznacza rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub II-rzęd.butylowy, a R₂ oznacza rodnik metylowy lub etylowy. Szczególnie cenne właściwości

2

mają następujące związki: ester metylowy kwasu 7-etoksy-4-hydroksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-etoksy-4-hydroksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-izopropoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-izopropoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 6-n-decylkso-4-hydroksy-7-izopropoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-II-rzęd.-butoksy-6-n-decylkso-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, a zwłaszcza ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 6-n-decylkso-4-hydroksy-7-metoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-etoksy-4-hydroksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 4-hydroksy-6-n-oktyloksy-7-n-propoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 6-n-decylkso-4-hydroksy-7-metoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, a przede wszystkim ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-izopropoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-izopropoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-etoksy-4-hydroksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 6-n-decyl-

loksy-7-etoksy -4- hydroksychinolinokarboksylowe-
go-3 oraz ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-
-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3.

Według wynalazku nowe związki o wzorze 1
otrzymuje się przez cyklizację pochodnych anilino-
metylenomalonianu o wzorze ogólnym 2, w którym
R, R₁ oraz R₂ mają wyżej podane znaczenie, przy
czym proces cyklizacji prowadzi się w znany sposób
na przykład przez traktowanie czynnikiem kwaso-
wym, takim jak mieszanina bezwodnika octowego
i kwasu siarkowego lub przez ogrzewanie związku
o wzorze 2 w podwyższonej temperaturze, na przy-
kład 180—300°C, zwłaszcza 200—280°C, korzystnie
w środowisku wysokowrzących rozpuszczalników,
takich jak oleje mineralne, dauterm lub dwufenyl.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki
o wzorze 2 wytwarza się przez reakcję aniliny
o wzorze ogólnym 3, w którym R i R₁ mają wyżej
podane znaczenie, z alkoksymetylenomalonianem
dwualkilowym o ogólnym wzorze 4, w którym R₂
ma wyżej podane znaczenie, a R₃ oznacza rodnik
alkilowy o 1—6 atomach węgla, zwłaszcza rodnik
metylowy lub etylowy. Reakcję prowadzi się ewen-
tualnie w obecności rozpuszczalników, takich jak
niższe alkohole (etanol), w temperaturze pokojowej
lub nieco podwyższonej. Otrzymany związek o wo-
rze 2 oddziela się ewentualnie przez odsączenie lub
zatrzymanie mieszaniny reakcyjnej i oczyszcza przez
krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika, na
przykład etanolu lub benzenu.

Związki o wzorze 2 wytwarza się również przez
działanie nie formamidyny o wzorze ogólnym 5,
w którym R oraz R₁ mają wyżej podane znaczenie,
ortomrówczanem alkilu i malonianem alkilu, na
przykład w sposób opisany przez L. Levai i in.,
J. Org. Chem. 1966, 31, 4003. Formamidyny o wzorze
5 otrzymuje się z pochodnych aniliny o wzorze 3
przez działanie ortomrówczanem na przykład w
sposób opisany przez C. C. Price i in., J. Amer.
Chem. Soc., 1946, 68, 1251.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymu-
je się także w ten sposób, że w pochodnych chino-
liny o wzorze 6, w którym R, R₁ i R₂ mają wy-
żej podane znaczenie, a A oznacza atom chlorow-
ca lub grupę merkaptu albo grupę alkilotio o 1—6
atomach węgla, atom lub grupę A przeprowadza
się w grupę wodorotlenową. W tym celu, w przy-
padku gdy A oznacza atom chlorowca, związek
o wzorze 6 poddaje się hydrolizie, na przykład przez
ogrzewanie do wrzenia w roztworze kwasu octo-
wego z dodatkiem octanu sodu jako związku bu-
forowego. W przypadku zaś, gdy A oznacza grupę
merkaptu lub alkilotio, na związek o wzorze 6
działa się odczynnikami kwasowym, takim jak
wodny roztwór kwasu octowego, w obecności środ-
ka utleniającego, takiego jak nadtlenek wodoru.

Związki o wzorze 6, w których A oznacza atom
chloru, a R, R₁ i R₂ mają wyżej podane znacze-
nie, otrzymuje się na przykład przez działanie tle-
nochlorkiem fosforu na związek o wzorze 2, w
którym R, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie.
Otrzymany związek podstawiony chlorem w poło-
żeniu 4 ewentualnie oddziela się w znany sposób
z mieszaniny reakcyjnej lub hydrolizuje bez oddzie-
lania, po usunięciu nadmiaru tlenochloru fosforu.

Związek o wzorze 6, w którym A oznacza atom
chlorowca, otrzymuje się również przez reakcję
związku o wzorze ogólnym 7, w którym R oraz
R₁ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom
chlorowca, zwłaszcza chloru, z alkoholem o wzorze
R₂OH, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 7 otrzymuje się z podstawio-
nych kwasów chinolinokarboksylowych-3 o wzorze
ogólnym 8, w którym R oraz R₁ mają wyżej po-
dane znaczenie, znanymi metodami przeprowadza-
nia hydroksykwasów w odpowiednie halogenki chlo-
rowcokwasów, na przykład przez działanie halogen-
kiem fosforu, jak tlenochlorek fosforu.

Związki o wzorze 8 otrzymuje się przez hydroli-
zę odpowiedniego amidu lub estru, na przykład
drogą ogrzewania z zasadą, taką jak wodorotlenek
sodowy w wodnym roztworze alkoholu, na przy-
kład etanolu, wydzielając kwas o wzorze 8 przez
zakwaszenie uzyskanego roztworu.

Inną metodą otrzymywania związków o wzorze 8
jest hydroliza nitrylu o wzorze ogólnym 9, w któ-
rym R lub R₁ mają wyżej podane znaczenie, na
przykład za pomocą zasad lub kwasów, w sposób
opisany przez C. C. Price i in., J. Amer. Chem.
Soc., 1946, 68, 1251. Nitryle o wzorze 9 otrzymuje
się przez cyklizację α-cyjano-β-anilinoakrylanu o
wzorze ogólnym 10, w którym R, R₁ oraz R₂ mają
wyżej podane znaczenie. Cyklizację prowadzi się
korzystnie ogrzewając związek o wzorze 10 w pod-
wyższonej temperaturze, na przykład 180—300°C,
a zwłaszcza 200—280°C, w wysokowrzącym roz-
puszczalniku, takim jak olej mineralny, dauterm
lub dwufenyl.

Pochodne o wzorze 10 otrzymuje się przez reak-
cję pochodnej aniliny o wzorze 3 z ortomrówczanem
alkilu i cyjanooctanem alkilu, na przykład w spo-
sób opisany przez R. H. Baker i in., J. Amer. Chem.
Soc., 1949, 71, 3060 lub przez reakcję pochodnej ani-
liny o wzorze 3 z alkoksymetylenocyjanooctanem
alkilu, na przykład w sposób opisany przez C. C.
Price i in., J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1251.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzy-
muje się ponadto przez reakcję związku o wzorze
8 z alkoholem o wzorze R₂OH, w którym R₂ ma
wyżej podane znaczenie. Reakcję korzystnie pro-
wadzi się w obecności katalizatora, takiego jak
kwas siarkowy, chlorowódór lub trójfluorek boru.
Ten ostatni dogodnie stosuje się w postaci kom-
pleksu z eterem metylowym lub etylowym.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje
się również drogą przeestryfikowania zestryfikowa-
nych w pozycji 3 związków o wzorze 8, na przy-
kład estrów, w których rodnikiem w grupie estro-
wej jest alkil o 1—6 atomach węgla, aralkil, na
przykład benzyl, lub aryl, na przykład fenyl. Jako
materiał wyjściowy będący związkiem o wzorze 8
zestryfikowanym w pozycji 3, korzystnie stosuje
się inny związek o wzorze 1.

Przeestryfikowanie związku o wzorze 8 zestryfi-
kowanego w pozycji 3 prowadzi się przez działanie
alkoholem o wzorze R₂OH, w którym R₂ ma wyżej
podane znaczenie i różni się od rodnika w grupie
estrowej związku wyjściowego. Reakcję prowadzi
się w obecności katalizatora, takiego jak kwas siar-
kowy, chlorowódór, trójfluorek boru. Ostatni z wy-

mienionych zwykle stosuje się w postaci kompleksów, na przykład z eterem metylowym i etylowym.

Otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole. Sole związków o wzorze 1 z zasadami, na przykład sole metali alkalicznych, otrzymuje się znanymi metodami, działając na związek o wzorze 1 w roztworze lub zawieszynie w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak dwumetyloformamid, równoważną ilością lub nadmiarem zasady, takiej jak wodorotlenek lub wodorek metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenek sodu czy potasu, lub wodorek sodu i oddzielając sól przez odsączenie lub odparowanie rozpuszczalnika.

Pochodne chinoliny o ogólnym wzorze 1 mogą także istnieć w odmianach tautomerycznych o wzorze ogólnym 11, w którym R, R₁ oraz R₂ mają wyżej podane znaczenie. Wynalazek obejmuje wytwarzanie obu odmian tautomerycznych, ale dla uproszczenia związki podane są w opisie i zastrzeżeniach patentowych tylko w odmianie strukturalnej o wzorze 1.

Następujące przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 1-/2-metoksy-4-nitrofenoksy/-n-oktan (13,0 g) w octanie etylu (65 ml) redukuje się katalitycznie wodorem w obecności 5% palladu osadzonego na węglu drzewnym (1,3 g) pod ciśnieniem atmosferycznym i w temperaturze pokojowej. Po ukończeniu adsorpcji wodoru, otrzymany roztwór zawierający 1-(4-amino-2-metoksyfenoksy)-n-oktan, przesącza się i zadaje etoksymetylenomaloniem etylu (10,5 g). Mieszaninę odparowuje się do sucha na łaźni wodnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Wykrystalizowany 3-metoksy-4-n-oktyloksyanilinometylenomalonian etylu o temperaturze topnienia 48—50°C rozpuszcza się w dautermie A (130 ml). Roztwór ogrzewa się na łaźni ze stopem Wooda w temperaturze 260—270°C w ciągu 1 godziny. Ostudzony roztwór rozcieńcza się lekką benzyną o temperaturze wrzenia 60—80°C, surowy produkt odsącza i suszy. Rekrystalizacja przez rozpuszczenie we wrzącym kwasie octowym (50 ml), sączenie na gorąco i wytrącenie produktu przez dodanie wrzącego metanolu (100 ml), daje ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, (4,95 g), o temperaturze topnienia 256—258°C.

1-(2-metoksy-4-nitrofenoksy)-n-oktan stosowany jako materiał wyjściowy w powyższej syntezie otrzymano według metody opisanej przez R. F. Collins i M. Davis, J. Chem. Soc., 1961, 1863 w następujący sposób: p-nitrogwajakolan potasu (103,6 g) w dwumetyloformamidzie (515 ml) traktuje się bromkiem n-oktylu (95 ml), ogrzewa mieszając na łaźni wodnej w ciągu 1 godziny, wlewa do wody i produkt odsącza. Krystalizacja z metanolu (500 ml) daje 1-(2-metoksy-4-nitrofenoksy)-n-oktan (116 g) o temperaturze topnienia 36,5—38°C.

Postępując w sposób podobny do opisanego powyżej dla otrzymania estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3 lecz zastępując 1-(4-amino-2-metoksyfenoksy)-n-oktan odpowiednią pochodną aminofenoksyalkanu, otrzymaną przez redukcję odpowiadającego jej nitrofenoksyalkanu, otrzymanego metodą

opisaną przez R. F. Collins i M. Davis, J. Chem. Soc., 1961, 1863 z odpowiedniego 2-alkoksy-4-nitrofenolanu potasu i odpowiedniego halogenku alkilu, otrzymuje się następujące związki:

5 ester etylowy kwasu 6-n-heptyloksy-4-hydroksy-7-metoksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 256—259°C. [z 1-(2-metoksy-4-nitrofenoksy)-n-heptanu, temperatura topnienia 53—55°C];
 10 ester etylowy kwasu 7-etoksy-4-hydroksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 250—251°C. [z 1-(2-etoksy-4-nitrofenoksy)-n-oktanu, temperatura topnienia 49—50°C];
 15 ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 258—260°C. [z 1-(2-metoksy-4-nitrofenoksy)-n-nonanu, temperatura topnienia 47,5—49°C];
 20 ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-4-hydroksy-7-metoksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 250—252°C [z 1-(2-metoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu, temperatura topnienia 49—50°C];
 25 ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-undecyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 252—254°C. [z 1-(2-metoksy-4-nitrofenoksy)-n-undekanu, temperatura topnienia 51—52,5°C];

30 ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-izobutoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3; temperatura topnienia 257—259°C. [z 1-(2-izobutoksy-4-nitrofenoksy)-n-oktanu, temperatura topnienia 52—53°C, otrzymanego z 2-izobutoksy-4-nitrofenolu, oleju, który z kolei otrzymano z 3,4-dwizobutoksy-nitrobenzenu metodą opisaną przez R. F. Collins i M. Davis, J. Chem. Soc., 1961, 1863];

35 ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksy-chinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 244—246°C. [z 1-(2-etoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu, temperatura topnienia 57,5—59°C]; oraz
 40 ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-4-hydroksy-7-izopropoksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 194—196°C. [z 1-(2-izopropoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu, temperatura topnienia 45,5—47°C].

Przykład II. Postępując jak opisano w przykładzie I, redukuje się 1-(2-etoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekan (10,2 g) i otrzymano 1-(4-amino-2-etoksyfenoksy)-n-dekan przeprowadza 4-n-decyloksy-3-etoksyanilinometylenomalonian etylu, o temperaturze topnienia 38—40°C, przez działanie etoksymetylenomaloniem etylu (6,8 g) i zamyka pierścień we wrzącym dautermie A. Otrzymuje się surowy ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 (7,1 g). Próbkę przekrystalizowaną z kwasu octowego i metanolu, jak opisano w przykładzie I, topnieje w temperaturze 244—246°C.

1-(2-etoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekan stosowany jako materiał wyjściowy w powyższej syntezie otrzymuje się w sposób następujący.

Sól jednosodową 4-nitrokatechiny (17,2 g) rozpuszcza się w dwumetyloformamidzie (180 ml) i dodaje bromek n-decyłu (22,1 g). Mieszaninę mieszając ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 1 godziny i następnie wylewa do wody (1 litr). Otrzymany osad odsącza się i rozpuszcza w minimalnej ilości wrzącego metanolu. Roztwór zadaje się roz-

tworem wodorotlenku sodu (7,0 ml, 50% wagowo) i rozcieńcza wodą (500 ml). Mieszaninę oczyszcza się węglem drzewnym i przesącza. Przesącz zakwasza się stężonym kwasem solnym (15 ml) i otrzymany olej ekstrahuje eterem etylowym. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, odparowuje i pozostałość przekrystalizowuje z lekkiej benzyny (temperatura wrzenia 40–60°C), otrzymując 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-dekan (11,3 g) o temperaturze topnienia 46–49°C.

1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-dekan (10,8 g) rozpuszcza się w dwumetyloformamidzie (50 ml) i roztwór zadaje wodorkiem sodowym (1,95 g, 50% zawiesina w oleju). Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 5 minut, następnie traktuje p-toluenosulfonianem etylu (8,0 g), rozpuszczonym w dwumetyloformamidzie (50 ml). Następnie ogrzewa się w ciągu 1 godziny, po czym mieszaninę wlewa się do wody z lodem (500 ml), alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego i osad odsącza. Krystalizacja z metanolu daje 1-(2-etoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekan (10,7 g) o temperaturze topnienia 50–55°C. Próbkę przekrystalizowaną z metanolu topi się w temperaturze 53–55°C.

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki:

ester etylowy kwasu 4-hydroksy-6-n-oktyloksy-7-n-propoksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 252–254°C, z 1-(2-n-propoksy-4-nitrofenoksy)-n-oktanu, temperatura topnienia 52–53°C, otrzymanego z kolei z 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-oktanu o temperaturze topnienia 46–49°C i z bromku n-propylu. 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-oktan otrzymano w opisany powyżej sposób z soli jednosodowej 4-nitrokatechiny i bromku n-oktylu.

ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-izopropoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 215–217°C, z 1-(2-izopropoksy-4-nitrofenoksy)-n-oktanu o temperaturze topnienia 43–44°C, otrzymanego z 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-oktanu i bromku izopropylu.

ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-izopropoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 203–205°C, z 1-(2-izopropoksy-4-nitrofenoksy)-n-nonanu o temperaturze topnienia 43–45°C, otrzymanego z 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-nonanu o temperaturze topnienia 42–45°C i bromku izopropylu. 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-nonan otrzymano w sposób opisany powyżej z soli jednosodowej 4-nitrokatechiny i bromku n-nonylu.

ester etylowy kwasu 7-etoksy-4-hydroksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 243–245°C, z 1-(2-etoksy-4-nitrofenoksy)-n-nonanu o temperaturze topnienia 40–42°C, otrzymanego z 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-nonanu o temperaturze topnienia 42–45°C i p-toluenosulfonianu etylu.

1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-nonan otrzymano w sposób opisany powyżej.

ester etylowy kwasu 7-n-butoksy-6-n-decyloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 239–242°C, z 1-(2-n-butoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu o temperaturze topnienia 35–37°C,

otrzymanego z 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu o temperaturze topnienia 46–48°C i jodku n-butylu.

1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-dekan otrzymano w sposób opisany powyżej.

ester etylowy kwasu 7-etoksy-6-n-heptyloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, o temperaturze topnienia 252–253°C, z 1-(2-etoksy-4-nitrofenoksy)-n-heptanu o temperaturze topnienia 36–38°C, otrzymanego z 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-heptanu o temperaturze topnienia 43–45°C i p-toluenosulfonianu etylu.

1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-heptan otrzymano w sposób opisany powyżej z soli jednosodowej 4-nitrokatechiny i bromku n-heptylu.

ester etylowy kwasu 7-II rzęd.-butoksy-6-n-decyloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, o temperaturze topnienia 177–179°C, z 1-(2-II rzęd.-butoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu o temperaturze topnienia 33–36°C, otrzymanego z 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu i bromku II-rzęd.-butylu.

1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-dekan otrzymano w sposób opisany powyżej.

ester etylowy kwasu 7-etoksy-4-hydroksy-6-n-undecyloksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 239–241°C z 1-(2-etoksy-4-nitrofenoksy)-n-undekanu o temperaturze topnienia 48–50°C, otrzymanego z 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-undekanu o temperaturze topnienia 42–44°C i p-toluenosulfonianu etylu.

1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-undekan otrzymano w sposób opisany powyżej z soli jednosodowej 4-nitrokatechiny i bromku n-undecylu.

ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-4-hydroksy-7-n-propoksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 244–245°C, z 1-(4-nitro-2-n-propoksyfenoksy)-n-dekanu o temperaturze topnienia 59–61°C, otrzymanego z 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu i bromku n-propylu.

1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-dekan otrzymano w sposób opisany powyżej.

Przykład III. 1-(2-metoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekan (154 g, otrzymany w sposób opisany w przykładzie I), redukuje się wodorem w octanie etylu (1 litr) w obecności katalizatora (5% palladu osadzonego na węglu drzewnym), pod ciśnieniem atmosferycznym i w temperaturze pokojowej, do 1-(4-amino-2-metoksyfenoksy)-n-dekanu. Roztwór odsącza się, traktuje etoksymetylenomalonianem etylu (108 g) i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, aby otrzymać ester dwuetylowy kwasu 4-n-decyloksy-3-metoksyanilinometylenomalonanowego o temperaturze topnienia 68°C. Osad rozpuszcza się w tlenochlorku fosforu (200 ml) i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 3 godzin. Nadmiar tlenochlorku fosforu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w kwasie octowym lodowatym (2 litry). Do roztworu dodaje się bezwodny octan sodu (200 g), ogrzewa mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin i następnie wylewa do wody z lodem (12 litrów). Strącony osad odsącza się, przemywa wodą i alkoholem, po czym suszy w temperaturze około 90°C. Otrzymuje się ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-4-hydroksy-7-

-metoksychinolinokarboksylowego-3 (160 g), temperatura topnienia 240—250°C, który jest identyczny z produktem opisanym w przykładzie I. Próbką przekrystalizowana z kwasu octowego i metanolu jak opisano w przykładzie I, topnieje w temperaturze 252—256°C.

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki: ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-4-hydroksy-7-izopropoksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 194—196°C, z 1-(2-izopropoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu, temperatura topnienia 45,5—47,5°C, otrzymanego z 1-(2-hydroksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu i bromku izopropylu w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład IV. Ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 (50 g; otrzymany jak opisano w przykładzie I) ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie etanolu (500 ml) i wody (500 ml) zawierającej wodorotlenek sodowy (50 g). Otrzymany roztwór rozcieńcza się wodą aż do zmętnienia i sączy na gorąco przez preparat celulozowy pod nazwą Hyflo Supercel. Zakwaszenie przesączonego kwasem solnym daje kwas 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowy-3 (48 g) o temperaturze topnienia 260—262°C, wzrastającej po przekrystalizowaniu z dwumetyloformamidem do 263—264°C. Sporządza się zawiesinę tego kwasu (65 g) w metanolu (1,4 litra) i do zawiesiny tej dodaje związek kompleksowy trójfluorku boru z eterem etylowym (65 ml) i mieszaninę ogrzewa mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Roztwór wlewa się do wody z lodem, otrzymany osad odsąca, przemywa wodą i przekrystalizowuje. W tym celu osad rozpuszcza się we wrzącym kwasie octowym, przesącza na gorąco i strąca produkt przez dodanie wrzącego metanolu. Otrzymany ester metylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 (51 g) topi się w temperaturze 247—249°C.

Następujące związki otrzymuje się w podobny sposób, wychodząc z odpowiadających im estrów etylowych (otrzymanych jak opisano w przykładach I i II):

ester metylowy kwasu 7-etoksy-4-hydroksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 251—253°C;

ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-izopropoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 239—241°C;

ester n-propylowy kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 232—234°C;

ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 245—246°C;

ester metylowy kwasu 7-etoksy-4-hydroksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 247—249°C;

ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-izopropoksy-6-n-nonyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 222—225°C;

ester metylowy kwasu 6-n-decyloksy-4-hydroksy-7-metoksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 237—239°C;

ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 247—249°C;

ester metylowy kwasu 7-etoksy-6-n-heptyloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 257—259°C;

ester metylowy kwasu 7-etoksy-4-hydroksy-6-n-undecyloksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 249—250°C; oraz

ester metylowy kwasu 6-n-decyloksy-4-hydroksy-7-izopropoksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 225—227°C.

Przykład V. Kwas 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowy-3 (5,6 g; otrzymany jak opisano w przykładzie IV), ogrzewa się z tlenochlorkiem fosforu (56 ml) pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Nadmiar tlenochlorku fosforu usuwa się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości zawierającej chlorek kwasu 4-chloro-6-n-decyloksy-7-etoksychinolinokarboksylowego-3 dodaje się n-propanol (56 ml) i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Nadmiar propanolu usuwa się przez odparowanie, pozostałość rozpuszcza w kwasie octowym (56 ml) i traktuje octanem sodowym (5,6 g). Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin 15 minut i następnie wylewa do wody (400 ml). Otrzymany osad odsąca się, suszy i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidem, otrzymując ester n-propylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 (4,4 g) o temperaturze topnienia 205—207°C.

Następujące związki otrzymuje się w podobny sposób, wychodząc z odpowiednich kwasów karboksylowych (otrzymywanych jak opisano w przykładzie IV) i z propanolu-2:

ester izopropylowy kwasu 7-n-butoksy-6-n-decyloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 213—215°C oraz

ester izopropylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 198—200°C.

Przykład VI. Ester etylowy kwasu 4-n-decyloksy-3-etoksyanilinometylenomalonowego (5,0 g, otrzymany jak opisano w przykładzie II) z tlenochlorkiem fosforu (4,4 ml) ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 3 godzin. Nadmiar tlenochlorku fosforu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w metanolu (20 ml) i roztwór wylewa do wody z lodem (100 ml). Mieszaninę zubożają roztworem wodorotlenku sodowego. Osad odsąca się, przemywa wodą, suszy i przekrystalizowuje z lekkiej benzyny (temperatura wrzenia 60—80°C), aby otrzymać ester etylowy kwasu 4-chloro-6-n-decyloksy-7-etoksychinolinokarboksylowego-3, temperatura topnienia 82,5—83,5°C.

Ester ten (3,0 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z kwasem octowym lodowatym (30 ml) zawierającym bezwodny octan sodowy (6,0 g), po czym mieszaninę wlewa się do wody (100 ml). Produkt odsąca się i przekrystalizowuje z kwasu octowego i metanolu jak opisano w przykładzie I. Uzyskuje się ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowe-

go-3, temperatura topnienia 241—244°C, identyczny z produktem opisanym w przykładzie I.

Podobnie otrzymuje się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-metoksy-6-n-oktyloksychinolinokarboksyłowego-3, o temperaturze topnienia 258—260°C.

Przykład VII. Roztwór estru etylowego kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksyłowego-3 (8,3 g, otrzymanego jak opisano w przykładzie I) w mieszaninie metanolu (300 ml) i stężonego kwasu siarkowego (10 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, następnie zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem i wylewa do wody z lodem. Osad odsącza się, przemywa wodą, suszy i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymuje się ester metylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksyłowego-3, o temperaturze topnienia 245—248°C, nie obniżającej się po dodaniu próbki otrzymanej jak w przykładzie IV.

W podobny sposób, lecz używając n-propanol zamiast metanolu otrzymuje się ester n-propylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksyłowego-3, o temperaturze topnienia 203—206°C.

Przykład VIII. Ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-merkaptochinolinokarboksyłowego-3 (1,0 g) rozpuszcza się w kwasie octowym (10 ml) i dodaje roztwór nadtlenu wodoru (1,2 ml, 30%) w kwasie octowym (10 ml). Roztwór ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 2 godzin, zadaje ponownie nadtlakiem wodoru (1,2 ml) i ogrzewa w ciągu dalszych 2 godzin. Następnie rozcieńcza się wodą i produkt ekstrahuje chloroformem. Odparowanie przemytego i wysuszonego ekstraktu daje ciało stałe, które rozciera się z etanolem i krystalizuje dwukrotnie z kwasu octowego. Otrzymuje się ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksyłowego-3 o temperaturze topnienia 235—238°C, która nie obniża się po dodaniu oryginalnej próbki, przygotowanej jak opisano w przykładzie I i który ma identyczną charakterystykę w chromatografii cienkowarstwowej.

Merkaptozwiązek, użyty jako materiał wyjściowy otrzymuje się w następujący sposób:

Roztwór sodu metalicznego (1,01 g) w bezwodnym etanolu (180 ml) nasycy się siarkowodorem, dodaje ester etylowy kwasu 4-chloro-6-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksyłowego-3 (17,5 g, temperatura topnienia 82,5—83,5°C), otrzymany jak opisano w przykładzie IV, i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym wlewa do wody i zakwasza kwasem solnym. Produkt ekstrahuje się chloroformem. Przemyty i osuszony ekstrakt odparowuje się, a ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-merkaptochinolinokarboksyłowego-3 krystalizuje z etanolu, otrzymując pomarańczowe ciało stałe (10 g) o temperaturze topnienia 203—206°C.

Próbka przekrystalizowana z metanolu topnieje w temperaturze 200°C, a stopiona i następnie zestalona w temperaturze 241°C.

Przykład IX. Do roztworu estru etylowego kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-metylotiochinolinokarboksyłowego-3 (2 g) w kwasie octowym (20 ml) dodaje się nadtlenek wodoru (1,04 ml, 30%)

i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 16 godzin. Roztwór oziębia się, osad odsącza i przekrystalizowuje z kwasu octowego. Produkt topnieje w temperaturze 235—238°C, nie obniżającej się po zmieszaniu o oryginalną próbką estru etylowego kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksyłowego-3, otrzymanego jak opisano w przykładzie I i ma taką samą charakterystykę w chromatografii cienkowarstwowej.

4-metylotio-pochodną, stosowaną jako materiał wyjściowy otrzymuje się w następujący sposób:

Do roztworu estru etylowego kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-merkaptochinolinokarboksyłowego-3 (2,0 g, otrzymany jak opisano w przykładzie VII) w dwumetyloformamidzie (10 ml) dodaje się 50% zawiesinę wodoru sodu w oleju mineralnym (0,12 g). Po zaprzestaniu wydzielania się wodoru, dodaje się jodek metylu (0,37 ml). Roztwór ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 1 godziny i wylewa do wody. Stały produkt przekrystalizowuje się z metanolu, aby otrzymać ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-metylotiochinolinokarboksyłowego-3, jako kremowe ciało stałe (1,4 g) o temperaturze topnienia 82—83°C.

Przykład X. Miesza się dwu-(3-etoksy-4-n-decyloksyfenilo)-formamidynę (14 g), malonian etylu (10 g), ortomrówczan etylu (2 g) i chlorek amonowy (0,25 g) i ogrzewa w atmosferze azotu w 125—130°C (temperatura łaźni), w ciągu 2 godzin. Po dodaniu następnej porcji ortomrówczanu etylu (2 g) mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny. W czasie ogrzewania w ciągu następnych 6 godzin oddestylowuje się etanol, zawarty w mieszaninie. Mieszaninę oziębia się, rozcieńcza benzenem (100 ml) i dodaje kwas solny (ca. 10 ml 30% roztworu), Warstwę benzenową przemywa się wodą (3 x 10 ml), suszy i odparowuje. Do pozostałego oleju dodaje się dautermu (50 ml) i ogrzewa w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym wlewa do 500 ml benzyny lekkiej (temperatura wrzenia 100—120°C). Gąsławcowaty osad odwirowuje się, miesza z lodowatym kwasem octowym (około 30 ml). Odwirowanie tej mieszaniny daje oleisty osad, który przekrystalizowuje się z kwasu octowego lodowatego, aby otrzymać ester etylowy kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksyłowego-3, o temperaturze topnienia 244—245°C, identyczny z próbką otrzymaną jak w przykładzie I.

Dwu-(3-etoksy-4-n-decyloksyfenilo)-formamidynę otrzymuje się w następujący sposób:

1-(4-amino-2-etoksyfenoksy)-n-dekan, otrzymany jak opisano w przykładzie II z 1-(2-etoksy-4-nitrofenoksy)-n-dekanu (64,6 g), ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny z ortomrówczanem etylu (15 ml) (temperatura łaźni 145°C). Etanol powstały w wyniku reakcji oddestylowuje się, produkt rozcieńcza równą objętością lekkiej benzyny (temperatura wrzenia 80—100°C), następnie oziębia, uzyskując ciało stałe (48 g, temperatura topnienia 61,5—63,5°C). Rekrystalizacja daje dwu-(3-etoksy-4-n-decyloksyfenilo)-formamidynę (42,5 g), o temperaturze topnienia 62,5—64,5°C.

Przykład XI. 3-cyjano-6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinę (0,5 g) rozpuszcza się w go-

racym glikolu etylenowym (15 ml) z wodorotlenkiem potasowym (0,75 g), dodaje wodę (5 ml) i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po oziębieniu mieszaninę rozcieńcza się wodą i zakwasza 2N kwasem solnym. Osad przekrystalizowuje się z etanolu, uzyskując niezmienny materiał wyjściowy o temperaturze topnienia 315–318°C. Po odstaniu w ciągu nocy z roztworu etanolowego wydziela się białokremowy osad, temperatura topnienia 240–255°C (rozkład). Osad przekrystalizowuje się z etanolu, aby otrzymać kwas 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowy-3, temperatura topnienia 259–264°C (rozkład), który przeprowadza się w jego ester etylowy w sposób opisany w przykładzie IV.

3-cyjano-6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinę otrzymuje się w następujący sposób: 4-n-decyloksy-3-etoksynitrobenzen (25 g) w metanolu (175 ml) redukuje się katalitycznie, a roztwór odparowuje pod ciśnieniem atmosferycznym w atmosferze azotu. Do pozostałości dodaje się ortomrówczan etylu (11,5 g) oraz cyjanooctan etylu (17,5 g) i mieszaninę ogrzewa mieszając w temperaturze 165°C, aż do oddestylowania prawie całej teoretycznej ilości etanolu (2 godziny). Pozostałość oziębia się, przekrystalizowuje raz z metanolu i dwukrotnie z cykloheksanu, otrzymując ester etylowy kwasu α -cyjano- β -(4-n-decyloksy-3-etoksyanilino)akrylowego, temperatura topnienia 105–107°C. Ten ester (15 g) dodaje się do łagodnie wrzącego dautermu (75 ml) i mieszając ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Stosuje się krótką chłodnicę powietrzną tak, że etanol tworzący się w czasie reakcji może ulotnić się. Mieszaninę pozostawia się do ostygnięcia i rozcieńcza ją lekką benzyną (temperatura wrzenia 40–60°C). Brązowy osad zbiera się i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, aby otrzymać 3-cyjano-6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinę, temperatura topnienia 325–327°C.

Przykład XII. Sporządza się zawiesinę estru etylowego kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 (10 g produktu otrzymanego jak opisano w przykładzie 1) w dwumetyloformamidzie (100 ml) i traktuje wodorotlenkiem sodowym (50% zawiesina w oleju mineralnym, 1,26 g). Miesza się ogrzewając łagodnie na łaźni wodnej w ciągu 10 minut, otrzymując roztwór soli sodowej estru etylowego kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3.

Przykład XIII. Mieszaninę estru etylowego kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 (4,17 g otrzymanego jak opisano w przykładzie I), wodorotlenku potasowego (0,56 g) i etanolu (200 ml) ogrzewa się na łaźni wodnej aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Roztwór oziębia się następnie do temperatury

pokoju i oczyszcza za pomocą preparatu celulozowego „Hyflo Supercel”, aby otrzymać przezroczysty roztwór, zawierający sól potasową estru etylowego kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych chinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym zawierający 7–11 atomów węgla, R₁ oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1–4 atomów węgla, a R₂ oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierający 1–3 atomów węgla, **znamienny tym**, że pochodną anilinometylenomalonianu o wzorze 2, w którym R, R₁ oraz R₂ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się cyklizacji lub pochodną chinoliny o wzorze 6, w którym R, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza atom chlorowca lub grupę merkaptu albo grupę alkilotio o 1–6 atomach węgla, w przypadku gdy A oznacza atom chlorowca, poddaje się hydrolizie, a w przypadku gdy A oznacza grupę merkaptu lub alkilotio, na pochodną tę działa się odczynnikami kwasowym w obecności środka utleniającego, albo pochodną kwasu chinolinokarboksylowego-3 o ogólnym wzorze 8, w którym R, R₁ oraz R₂ mają wyżej podane znaczenie, estryfikuje się alkoholem o wzorze R₂OH, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, albo też ester alkilowy, aralkilowy lub aryłowy kwasu chinolinokarboksylowego-3 o ogólnym wzorze 8 poddaje się przeestryfikowaniu, zastępując rodnik węglowodorowy w grupie estrowej w pozycji 3 rodnikiem R₂.

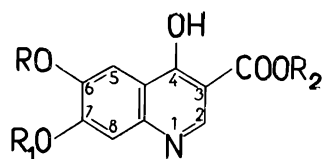
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizację prowadzi się działając na pochodną anilinometylenomalonianu czynnikiem kwasowym, takim jak mieszanina bezwodnika octowego i kwasu siarkowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizację prowadzi się przez ogrzewanie pochodnej anilinometylenomalonianu w temperaturze 180–300°C.

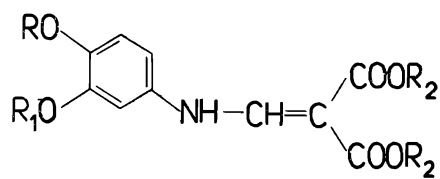
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że pochodną chinoliny o wzorze 6, w którym A oznacza atom chloru, ogrzewa się z kwasem octowym w obecności octanu sodowego.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że estryfikację pochodnej kwasu chinolinokarboksylowego-3 o wzorze 8 prowadzi się w obecności kwasu siarkowego, chlorowodoru, trójfluorku boru lub jego kompleksów z eterem.

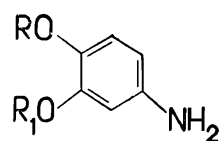
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przeestryfikowanie za pomocą alkoholu o wzorze R₂OH prowadzi się w obecności katalizatora, takiego jak kwas siarkowy, chlorowódór, trójfluorek boru lub jego kompleks z eterem.



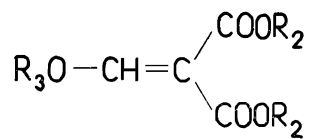
Wzór 1



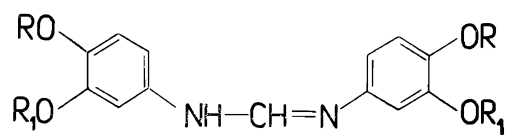
Wzór 2



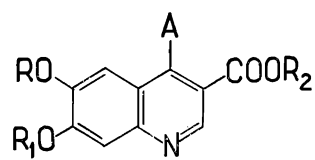
Wzór 3



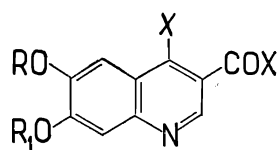
Wzór 4



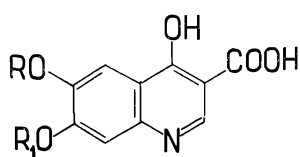
Wzór 5



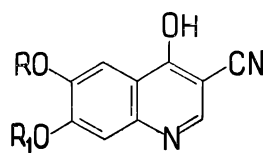
Wzór 6



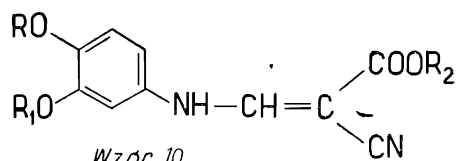
Wzór 7



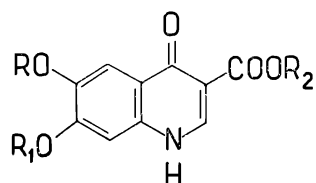
Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11